

Epidémie Ebola en Afrique de l'Ouest



**Centre National de Référence
des Fièvres Hémorragiques Virales**

**Delphine PANNETIER
Sylvain BAIZE**

InVS JRVS – 9 décembre 2014

Organisation du CNR FHV

Direction – Institut Pasteur
Dr Sylvain BAIZE



Direction Adjointe – Laboratoire P4 Inserm
Dr Delphine PANNETIER



Equipe Technique Mixte (4)
Pasteur / Inserm

Analyses des prélèvements
Production des réactifs de diagnostic
Déploiement sur le terrain (EMLab/Macenta)
Surveillance épidémiologique



Equipes de recherche associées au CNR (Pasteur UBIVE – Inserm CIRI)

P4 / P3

Sécurité et sûreté
biologique
Gestion des
échantillons
Logistique
Stockage



Capacité
diagnostique
24h/24, 7j/7

Les Pathogènes GR4

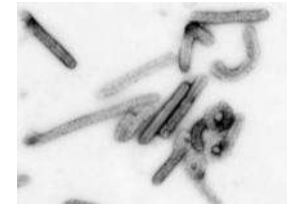
- **Taux de mortalité très élevé en cas d'infection**
- **Absence de prophylaxie (vaccination...)**
- **Absence de traitement médical efficace**
- **Transmission humaine aisée**
- **A ce jour, virus uniquement**
- **Nouveaux pathogènes émergents ?**



Ebola

Filoviridae

Ebola, Marburg



Marburg

Arenaviridae

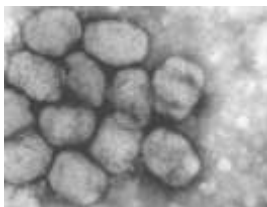
Lassa, Junin, Machupo, Guanarito, Sabia



Lassa

Poxviridae

Variole



Smallpox

Bunyaviridae

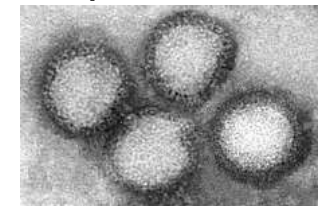
Crimée-Congo (CCHF)



Crimée-Congo

Paramyxoviridae

Nipah, Hendra



Nipah

Découverte du virus Ebola



- Découvert en **1976** à **Yambuku**, petit village du **Nord Zaïre** (République démocratique du Congo)
- Le patient zéro était probablement un instituteur du village parti chasser dans la forêt et revenu avec un singe mort
- Nombreux cas de transmission interhumaine chez les sœurs missionnaires en charge de l'hôpital local



**Epidémie de
grande ampleur
300 cas
88% de mortalité**



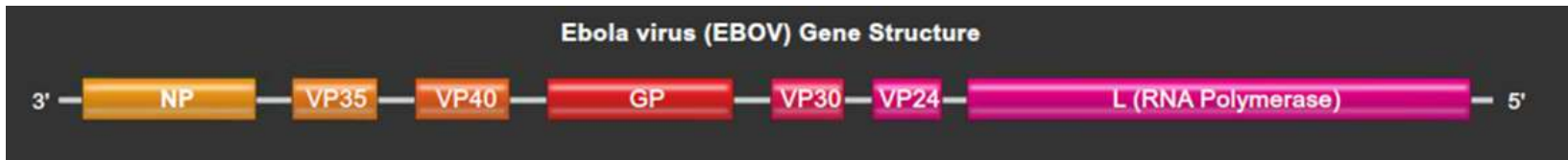
**Identification du
virus Ebola**

nom de la rivière à
proximité de Yambuku

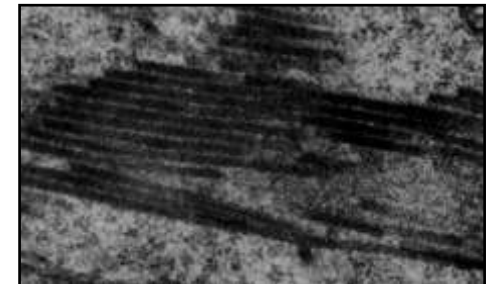
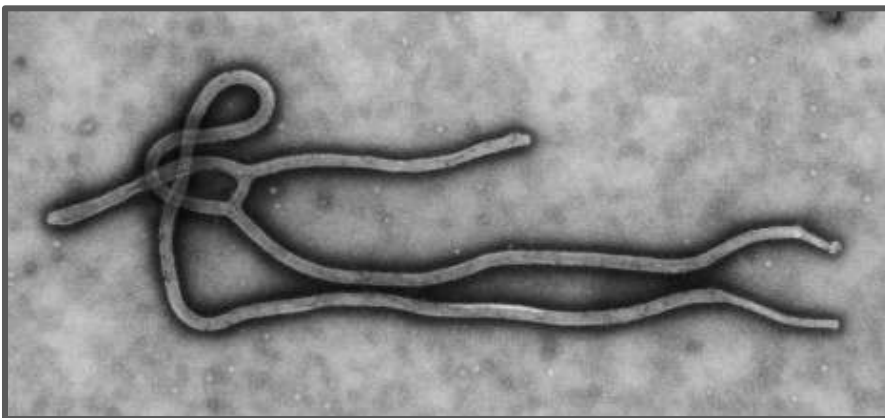


Le virus Ebola

- **Ordre *Mononegavirales* ; Famille *Filoviridae* ; Genre *Filovirus***
- **Génome : ARN linéaire simple brin, polarité négative, environ 19kb, code pour 7 protéines structurales et 1 non structurale (sGP)**



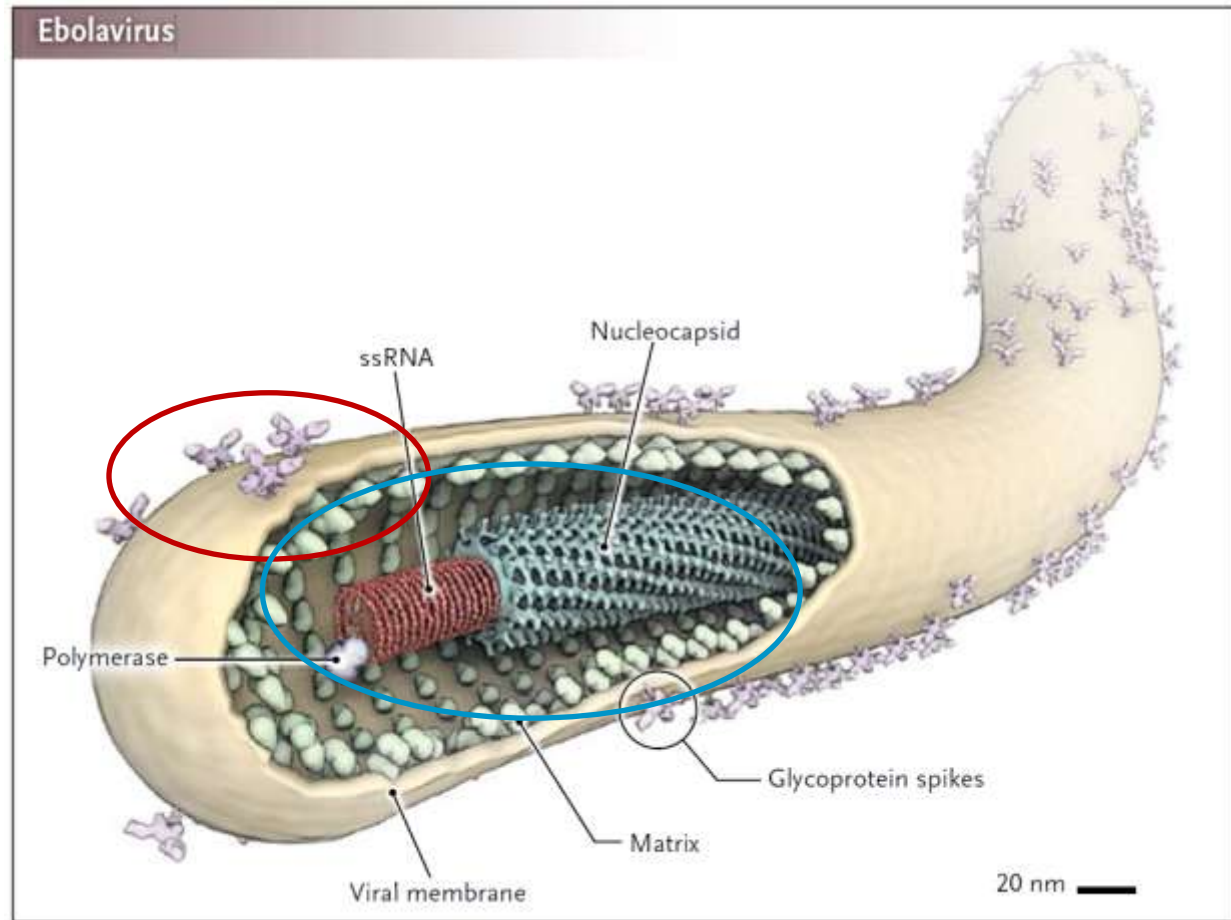
- **Virus enveloppé (80 nm diamètre)**
- **Morphologie filamenteuse caractéristique, important polymorphisme**



Le virus Ebola

**Enveloppe,
matrice et
spicules de
GP**

**Nucléocapside
et ARN
Polymérase**



DOI: 10.1056/NEJMp1405314 Heinz Feldmann

Ebola, symptômes

Incubation

3 à 21 jours – 4 à 12 jours pour Ebola Zaire



Début brutal et Evolution biphasique

Syndrome grippal Signes non spécifiques

Fièvre
Asthénie extrême
Anorexie
Céphalées
Arthralgies/Myalgies
Nausées / Vomissements
Diarrhées
Douleurs abdominales
Toux



Signes spécifiques

Rash cutané / Prostration
Troubles Gastrointestinaux / Respiratoires / Vasculaires



Hémorragies internes/externes +++
Gingivorragies / Conjonctives
Anurie - Hoquet
Signes neurologiques
Désordres multiviscéraux
Collapsus cardiovasculaire



Melenae
Hématurie
Hémoptysis
Convalescence
2 semaines

Décès 50-90%

Ebola : le diagnostic

- **Importance particulière du diagnostic différentiel**

- Paludisme, leptospirose
- Fièvre typhoïde, choléra et autres pathologies gastro-intestinales, dysenterie bactérienne,
- Autres fièvres hémorragiques : Lassa, Fièvre Jaune, Dengue hémorragique, CCHF...

- **Techniques de biologie moléculaire et sérologie essentiellement**

- RT-PCR+++ (différentes souches !)
- Détection des antigènes viraux par Elisa
- Détection des anticorps : IgG et surtout IgM (ELISA +++, IFI) mais attention ils sont souvent absents chez les personnes décédées
- Nouveaux kits commerciaux : Altona Diagnostics, Roche
- Tests rapides de type bandelette en cours de développement

→ **Technique de référence : isolement du virus sur culture cellulaire (P4)**

➡ **Indispensable d'identifier rapidement le virus pour mettre en place les mesures d'isolement et de précaution**

➡ **Lors des épidémies, importance des tests diagnostiques pour n'isoler que les malades Ebola**

Emergence d'Ebola en Guinée

Mars 2014 : l'OMS est notifiée d'une épidémie en Afrique de l'Ouest (Sud-Est Guinée)

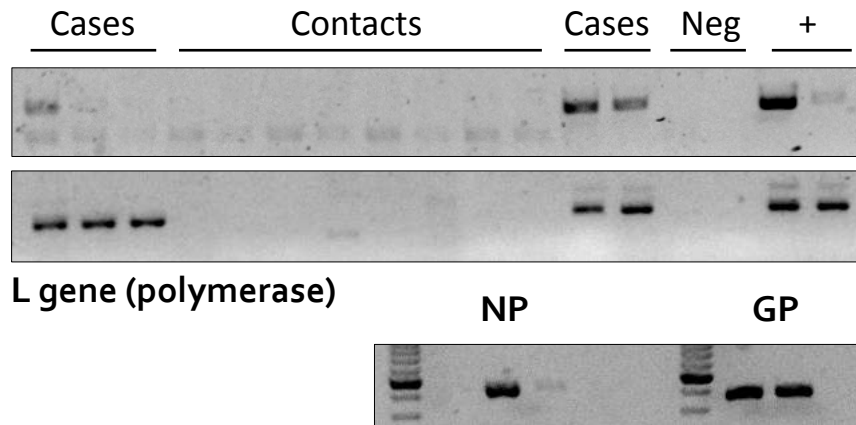
- Maladie transmissible
- Mortalité très élevée
- Fièvre
- Diarrhées sévères
- Vomissements



Envoi d'une équipe à Guéckédou (MSF et ministère guinéen de la santé)

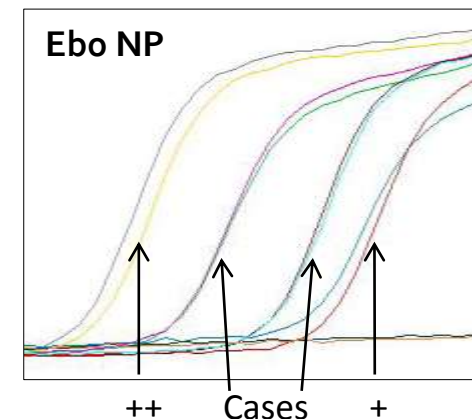


Premiers échantillons collectés et analysés au Laboratoire P4 de Lyon



First round

Nested



Confirmation du diagnostic

- **Séquençage des fragments de RT-PCR**

- Souche en cause : Zaïre Ebolavirus
- 97-98% d'homologies avec Zaïre Ebolavirus (Luebo RDC 2007)

- **Observation du virus dans le sang d'un patient par microscopie électronique**

- 1 particule complète
- 2 particules dégradées

- **Isolement du virus dans le sang de 3 patients**



Photo BNI - Hamburg



- Inoculation du sang de patients guinéens sur des cellules VeroE6.
- Passages pour amplifier l'inoculum viral.
- Titrage (marquage immunologique spécifique)
- RT-PCR pour suivre l'amplification du virus

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea — Preliminary Report



Sylvain Baize, Ph.D., Delphine Pannetier, Ph.D., Lisa Oestereich, M.Sc.,
Toni Rieger, Ph.D., Lamine Koivogui, Ph.D., N'Faly Magassouba, Ph.D.,
Barrè Soropogui, M.Sc., Mamadou Saliou Sow, M.D., Sakoba Keita, M.D.,
Hilde De Clerck, M.D., Amanda Tiffany, M.P.H., Gemma Dominguez, B.Sc.,
Mathieu Loua, M.D., Alexis Traoré, M.D., Moussa Kolié, M.D.,
Emmanuel Roland Malano, M.D., Emmanuel Heleze, M.D., Anne Bocquin, M.Sc.,
Stephane Mély, M.Sc., Hervé Raoul, Ph.D., Valérie Caro, Ph.D.,
Dániel Cadar, D.V.M., Ph.D., Martin Gabriel, M.D., Meike Pahlmann, Ph.D.,
Dennis Tappe, M.D., Jonas Schmidt-Chanasit, M.D., Benido Impouma, M.D.,
Abdoul Karim Diallo, M.D., Pierre Formenty, D.V.M., M.P.H.,
Michel Van Herp, M.D., M.P.H., and Stephan Günther, M.D.

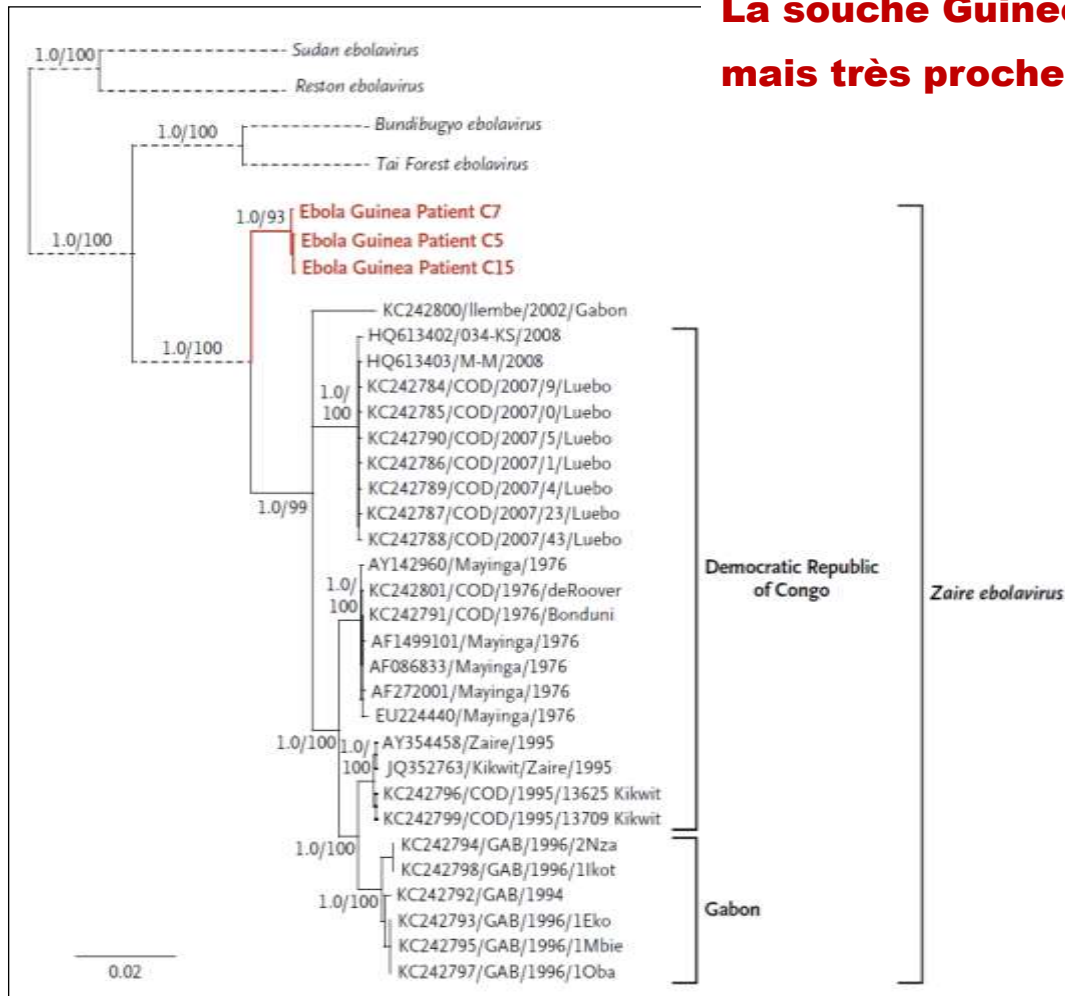


BERNHARD-NOCHT-INSTITUT
FÜR TROPENMEDIZIN



Institut Pasteur

Analyse phylogénétique



La souche Guinée appartient à un groupe distinct mais très proche des autres Zaire Ebolavirus

Cette souche a probablement évoluée en parallèle des autres souches d'Afrique Centrale à partir d'un ancêtre commun (divergent depuis au moins 10 ans)

Homologies des séquences codantes avec d'autres souches (*Luebo RDC 2007, Mayinga 1976*)

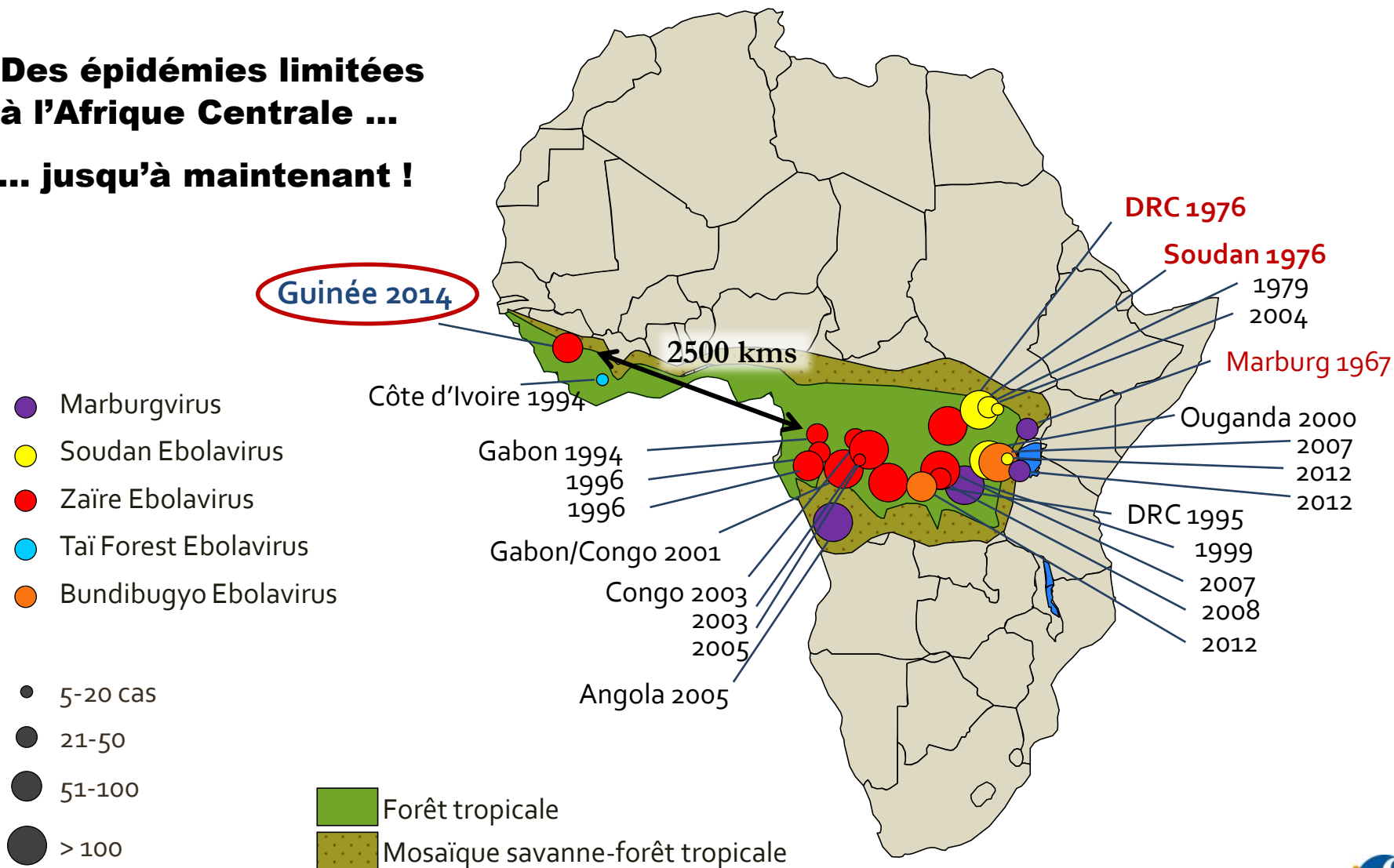
	Nucl	AA
NP	97.7	98.3
GP	97.0	97.5
L	97.7	98.9
VP24	98.0	99.6
VP30	98.7	100
VP35	98.2	98.8
VP40	98.4	99.3

Séquençage du génome - BNI, Hamburg

Baize et al, NEJM, April 16, 2014

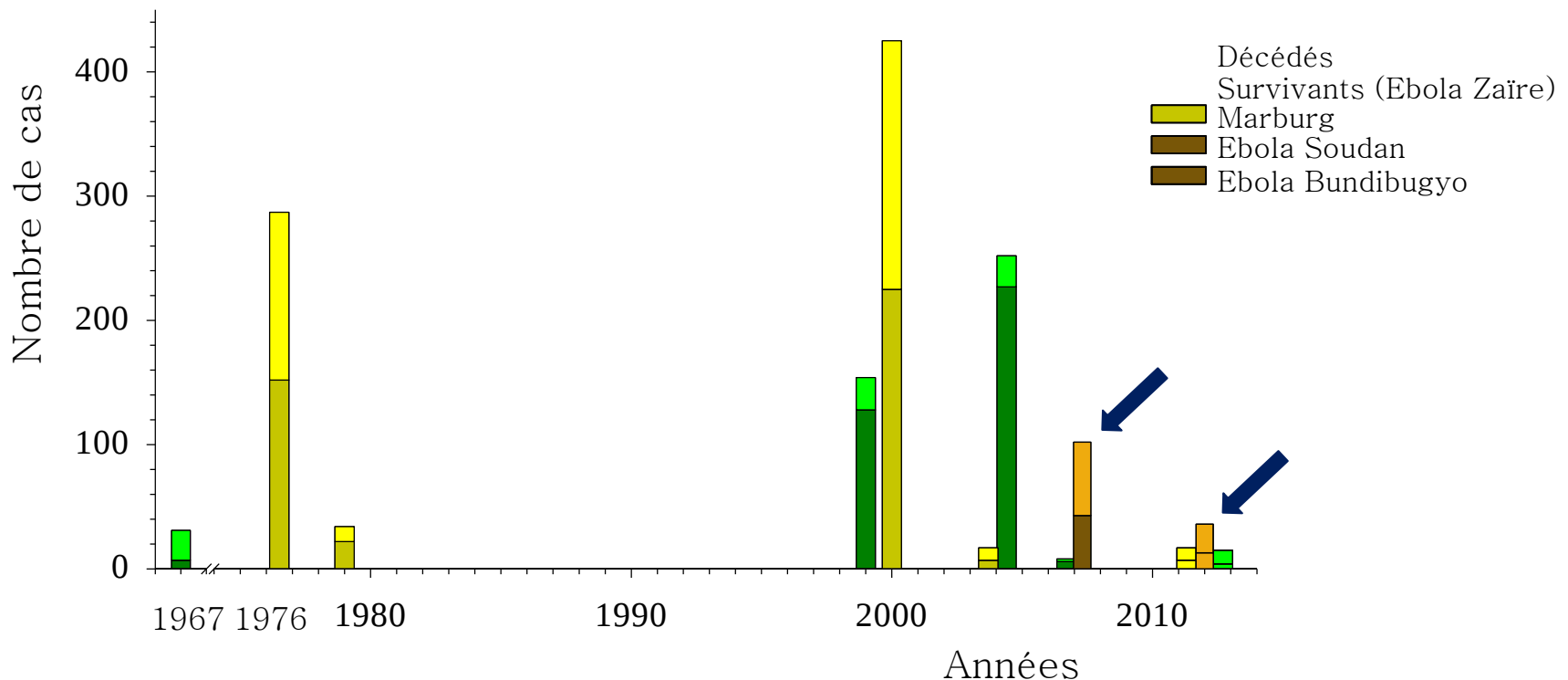
Emergence des Filovirus

**Des épidémies limitées
à l'Afrique Centrale ...
... jusqu'à maintenant !**



Emergences et ré-émergences

- Des épidémies de plus en plus fréquentes au cours des 15 dernières années
- Emergence récente d'un nouveau sous-type de virus Ebola : Bundibugyo



Les Filovirus représentent un problème majeur de santé publique en Afrique Centrale et une menace à ne pas négliger

Le rôle des chauve-souris

- **Certaines chauve-souris frugivores semblent être le réservoir du virus Ebola**



Hypsignathus
monstrosus



Myonycteris
torquata

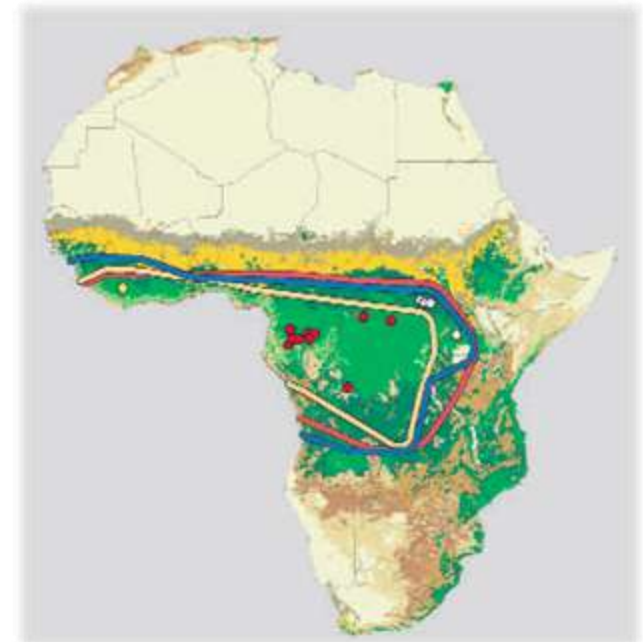


Epomops
franqueti

- **Infection permanente sans induire de maladie, maintien par transmission horizontale et verticale**



Permet au virus de se maintenir dans la nature depuis des milliers d'années



Leroy et al, Nature, 2005, 438:575

- **Le réservoir du virus Zaïre Ebola est présent en Guinée**

- ➔ **Contamination possible de l'homme par contact avec le réservoir**

Consommation des chauve-souris dans les villages forestiers d'Afrique de l'Ouest

Les singes, cibles privilégiées

- **Les grands singes jouent souvent un rôle d'intermédiaire, surtout dans le cas du virus Ebola Zaïre (viande de brousse, chasse)**

- **Trop sensibles pour représenter un réservoir naturel**

- **Le virus Ebola joue un rôle important dans le déclin des populations de grands singes**

- De fréquentes épidémiologies de fièvre hémorragique à virus Ebola ont été observées

Côte d'Ivoire, 1994 (Ebo-TF, chimpanzés)

Gabon, 1996 (Ebo-Z, chimpanzés)

Gabon, 2001/02 (Ebo-Z, gorilles, chimpanzés)

Congo, 2003

- Des épidémies sont liées à un contact avec un primate non-humain infecté

Marburg, 1967 (Marburg)

Reston, 1989 (Ebo-R)

Côte d'Ivoire, 1994 (Ebo-CI)

Gabon, 1996 (Ebo-Z)

Gabon, 2001/02 (Ebo-Z)

Congo, 2003 (Ebo-Z)



Ebola Outbreak Killed 5000 Gorillas

Magdalena Bermejo,^{1,2*} José Domingo Rodríguez-Tejedor,² Germán Illera,¹ Alex Barroso,² Carlos Vilà,³ Peter D. Walsh⁴

8 DECEMBER 2006 VOL 314 SCIENCE

Catastrophic ape decline in western equatorial Africa

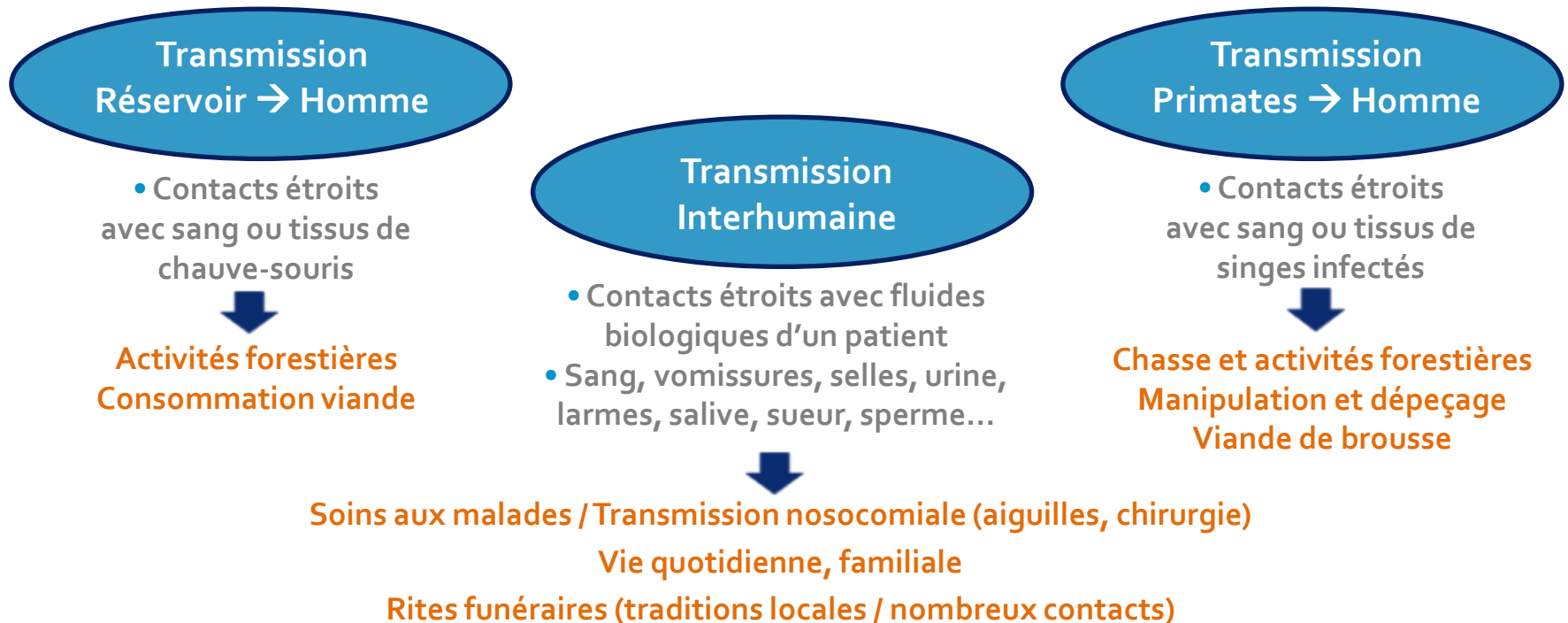
Peter D. Walsh[†], Kate A. Abernethy^{†‡}, Magdalena Bermejo[§], Rene Beyers^{||}, Pauwel De Wachter[¶], Marc Ella Akou[¶], Bas Huijbregts[¶], Daniel Idiata Mambounga[#], Andre Kamdem Toham[¶], Annelisa M. Kilbourn^{||}, Sally A. Lahm[☆], Stefanie Latour^{||}, Fiona Maisels^{||**}, Christian Mbina^{||}, Yves Mihindou^{||}, Sosthène Ndong Obiang[#], Ernestine Ntsame Effa[#], Malcolm P. Starkey^{||††}, Paul Telfer^{††‡}, Marc Thibault[¶], Caroline E. G. Tutin^{†‡}, Lee J. T. White^{||} & David S. Wilkie^{||}

letters to nature

NATURE | VOL 422 | 10 APRIL 2003

Transmission du virus Ebola

- **Le virus Ebola est extrêmement contagieux par contact**

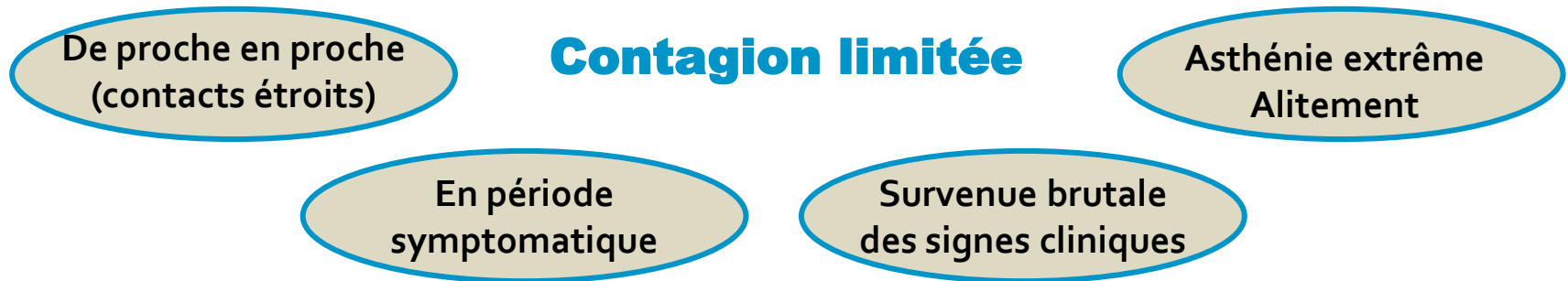


- **Contamination par voie aérienne très peu probable et jamais documentée lors des épidémies** (risque de transmission par aérosols en laboratoire)

➡ **Nécessité de contacts physiques rapprochés pour se contaminer**

Risque de dissémination

- **Capacité limitée du virus Ebola à se disséminer dans la population**

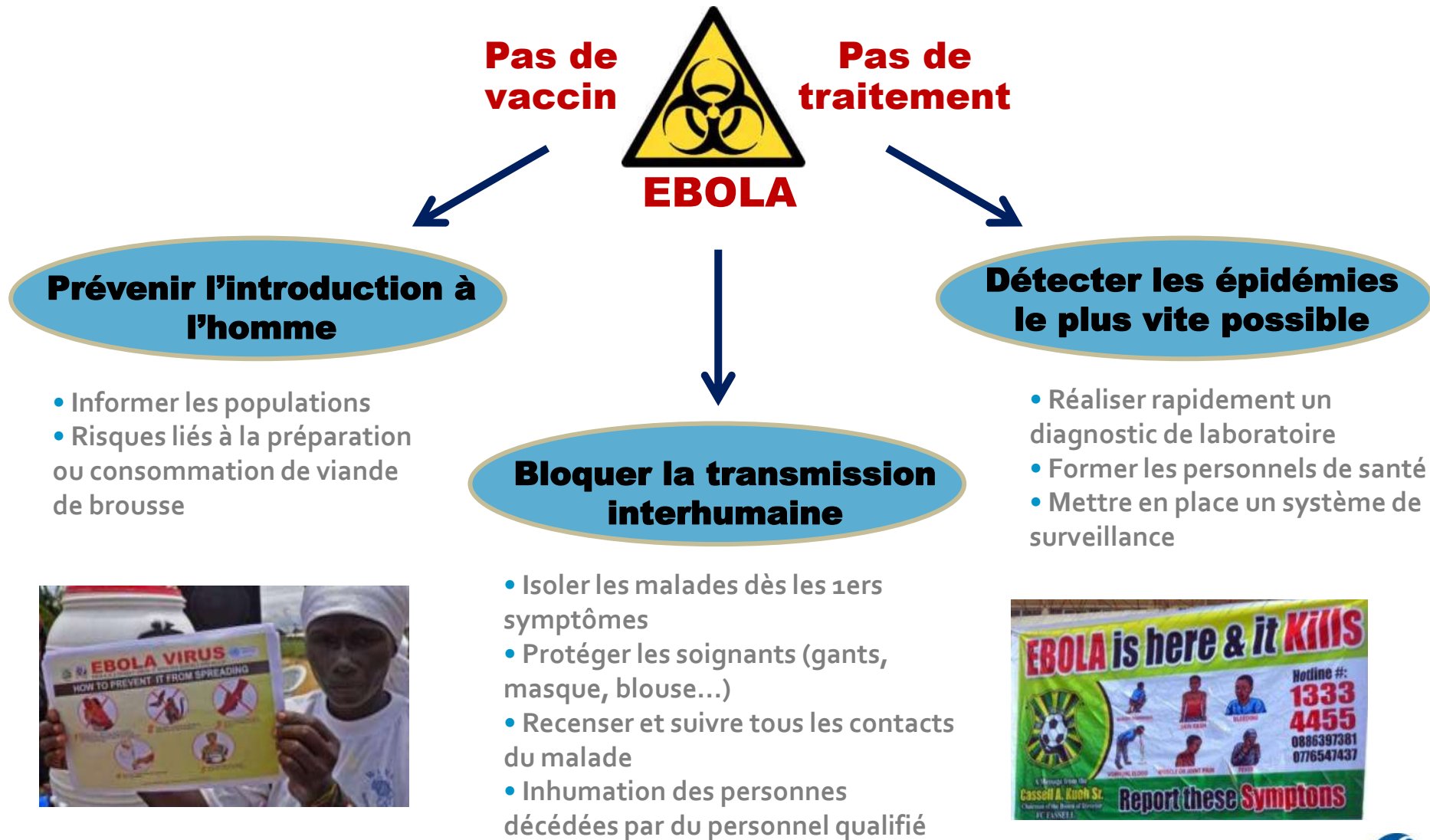


- Jusqu'à cette année, épidémies dans des zones reculées peu accessibles avec parfois foyers secondaires en zone urbaine **MAIS** une épidémie en ville ou dans une zone avec de nombreux déplacements de population augmente largement les risques de dissémination du virus Ebola

➡ **Le virus Ebola n'a pas de réel potentiel pandémique**

- **La présence du réservoir sur un territoire conduit à un risque permanent d'introduction du virus Ebola chez l'homme, mais restreint la survenue d'épidémie à l'aire de distribution de ce réservoir**

Contrôle des épidémies



Centres de Traitement





Protection EPI



Protection des soignants



Très important !
Lourd tribut
300 morts / 600 cas





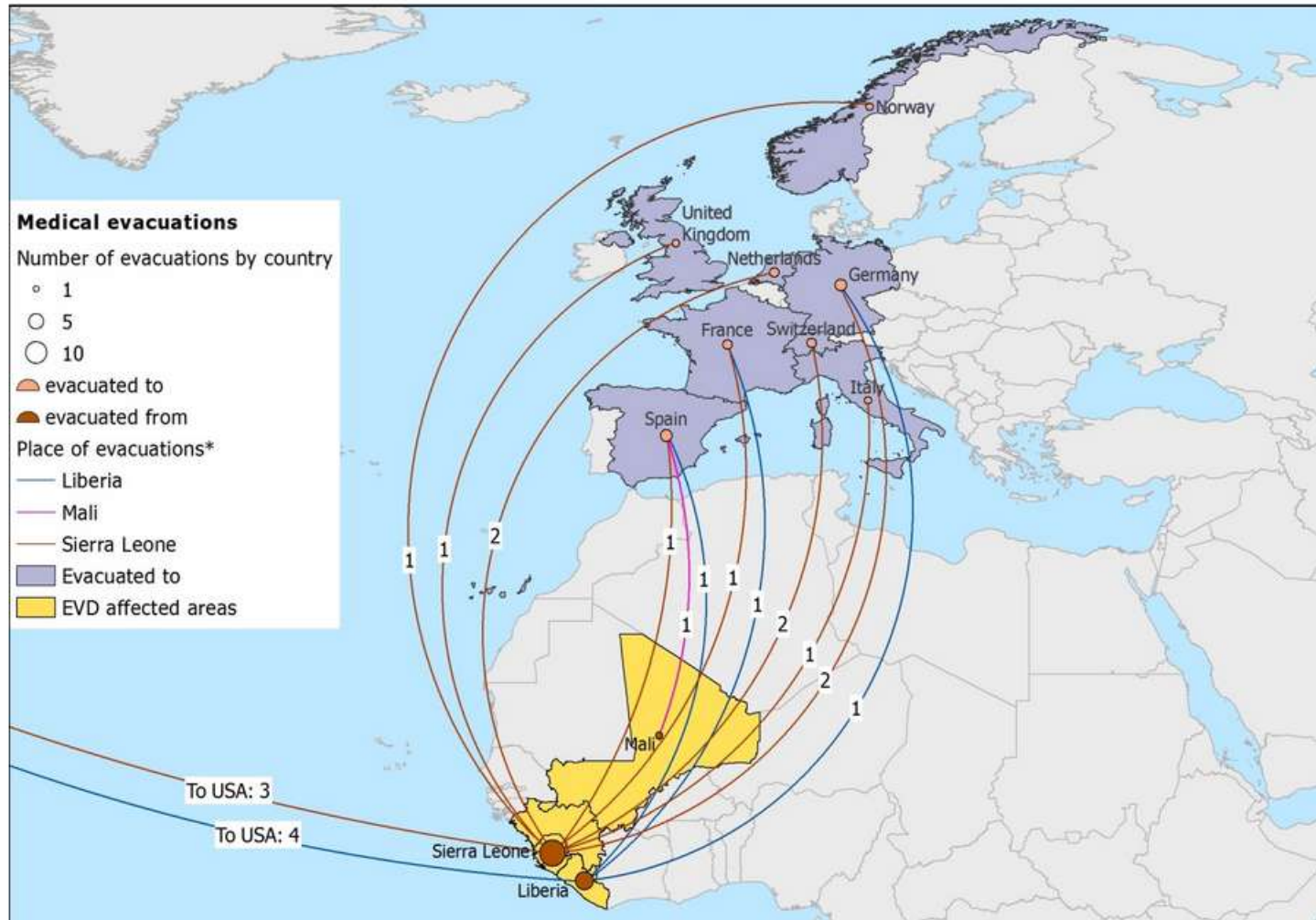
Solution à 0,5% de chlore,
parfois plus pour les cadavres

Inhumations sécurisées



Rapatriements & Evacuations

Figure 4: Medical Evacuations and repatriations from EVD-affected countries, as of 28 November 2014.



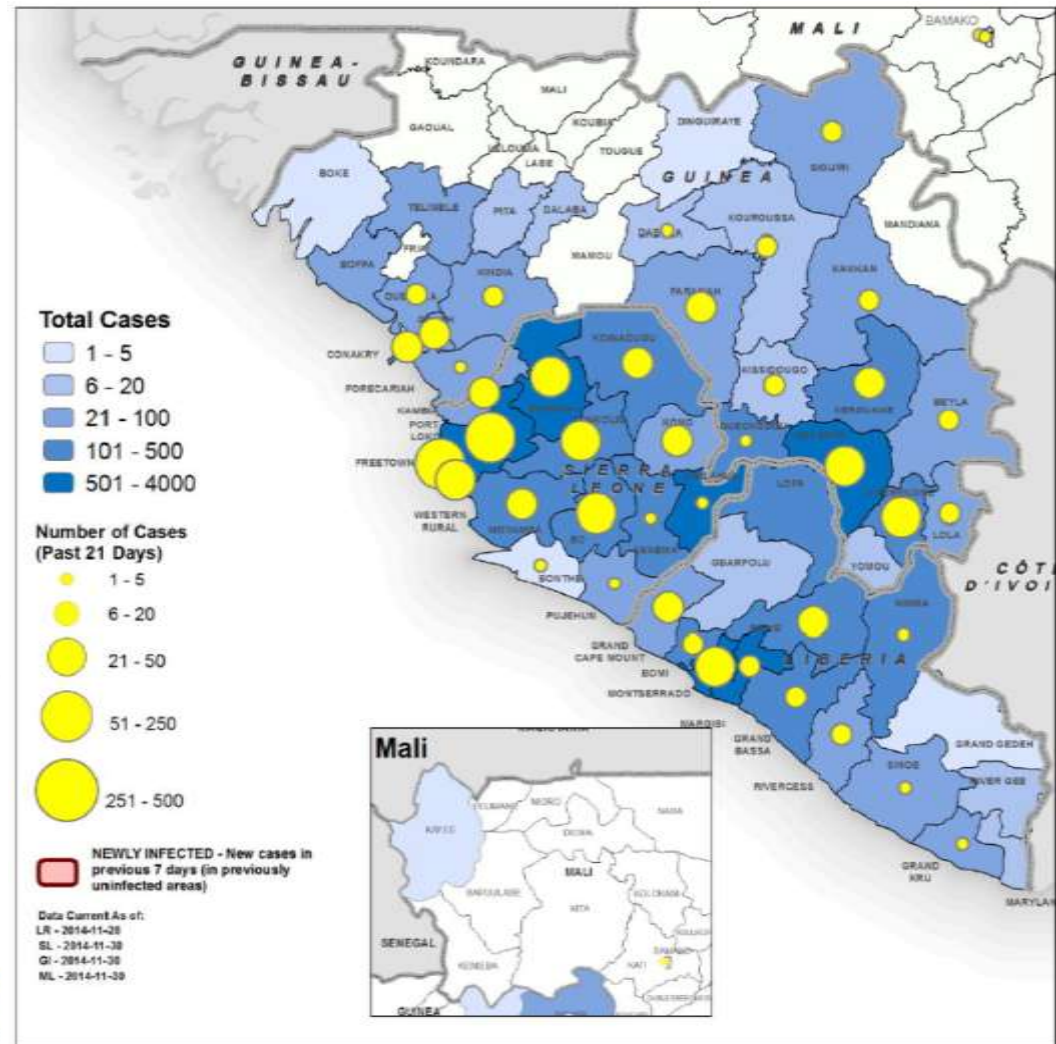
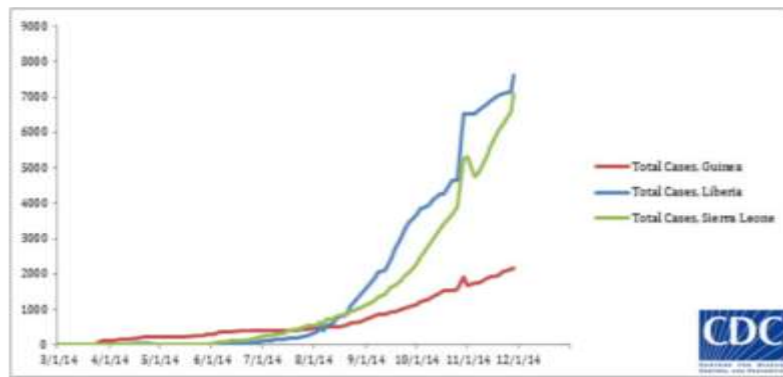
*Numbers displayed over the connection lines are referring to number of medical evacuations.

ECDC. Map produced on 27 Nov 2014

Situation actuelle de l'épidémie

Au 4 décembre 2014 :

- **17256 cas**
 - 10793 confirmés laboratoire
- **6113 morts**
 - 3155 Libéria
 - 1609 Sierra Leone
 - 1349 Guinée



Impact global de l'épidémie

- **Désorganisation totale des pays touchés**
- **Conséquences financières**
 - Coût financier direct extrêmement important : 1 milliard de dollars
 - Construction des CTE, EPI, investissement en terme de personnel...
 - Retraits des investissements étrangers dans les pays
- **Conséquences sociales**
 - Arrêt de la scolarisation de milliers d'enfants
 - Echanges commerciaux et vie locale fortement impactée
 - Désorganisation du système de soins, accès aux hôpitaux limité (paludisme, accouchement...)
- **Conséquences humaines**
 - Bannissement des personnes guéries « damnés »
 - Nombre conséquent d'orphelins et de personnes sans ressource
 - Problèmes alimentaires

 **Il faut mieux prévenir que guérir**

Préparation si cas importés

En France :

- **Nombreux cas en Guinée, Sierra Leone et Libéria, y compris dans les capitales**
- **Vol journalier de Conakry à Paris**
- **Peur dans la population générale et les médias**



Rôle fondamental du CNR des FHV

- **Conseils pour les autorités de santé, laboratoires et hôpitaux**
- **Définition précise de cas (confirmés, possibles ou suspects, en prenant en compte la fièvre, un voyage en zone impactée, les contacts avec des patients infectés par le virus Ebola...)**
- **Diagnostic 24/24, 7/7 pour les cas possibles en France**
- **Plan de prévention délivré à chaque hôpital avec des recommandations à appliquer (messages MARS...)**
- **Recommandations du HCSP**

600 signalements suspects
Seulement 21 cas possibles

Surveillance génomique

- **99 génomes de virus Ebola obtenus chez 78 patients de Sierra Leone ont été séquencés (technologie NGS)**
 - **C'est la première fois que l'évolution du virus Ebola peut être étudiée au sein de la population humaine**
- Une accumulation rapide de variation génétique inter- et intra-hôte a été observée
 - L'épidémie dans son ensemble résulte d'une seule introduction depuis l'animal
 - La souche actuelle a divergé des souches d'Afrique Centrale en 2004



L'évolution du génome du virus Ebola doit être suivie au cours de l'épidémie pour anticiper un impact sur le diagnostic, les thérapies et la vaccination

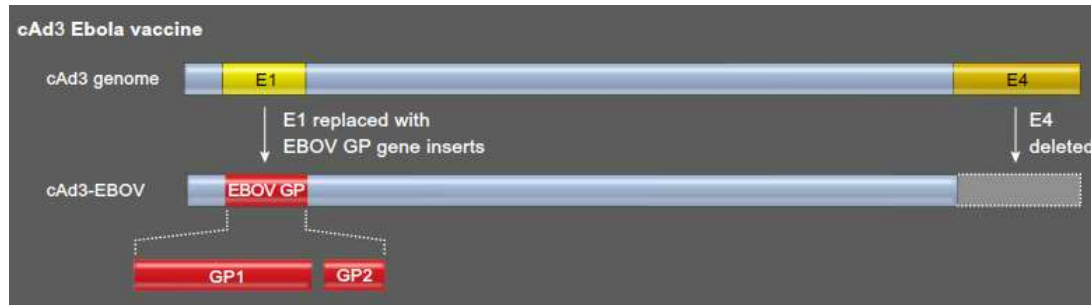
Gire et al, Science, August 28, 2014



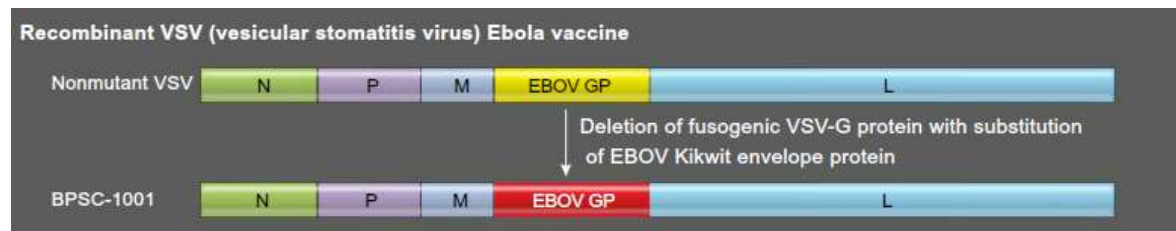
Institut Pasteur

- **Ribavirine non efficace (contrairement à Lassa et CCHF)**
 - **Traitements symptomatiques uniquement avec lutte contre la déshydratation très importante**
 - **Traitements potentiels :**
 - **ZMAPP** - Combinaison de 3 anticorps monoclonaux humanisés qui se lient au virus et empêchent l'infection des cellules cibles
 - **Favipiravir – T705 – Avigan** – Composé antiviral à base de pyrazine, qui inhibe l'action de l'ARN polymérase ARN dépendante
 - **TKM Ebola** – Combinaison de petits ARN interférents qui ciblent certaines protéines virales pour inhiber leur action (L, VP24, VP35)
 - **Brincidofovir – CMX001** – Une prodrogue du Cidofovir qui aurait une action antivirale sur Ebola
 - **BCX4430** – Composé antiviral à large spectre qui inhiberait la polymérase virale
 - **AVI-7537** – Un oligomère qui empêcherait la réplication du virus
 - **Sérothérapie : anticorps présents dans le plasma de patients survivants**
- ➔ **Tous ces composés doivent faire l'objet d'essais cliniques avant utilisation à large échelle**

- **Vaccin cAd3 : plateforme vaccinale Adénovirus type 3 (virus de chimpanzés non répliatif) possédant un insert de la GP du virus Ebola**



- **Vaccin rVSV : Virus atténué (Vesicular Stomatitis Virus) possédant un insert de la GP du virus Ebola**



➔ **Ces vaccins doivent faire l'objet d'essais cliniques courant 2015. Tests préliminaires en cours.**

Conclusion / Perspectives

- **L'épidémie est toujours en cours**

- Diagnostic initial tardif (3 mois après le cas index)
- Réactions hostiles des populations / dissimulation de patients
- Difficultés pour suivre tous les contacts

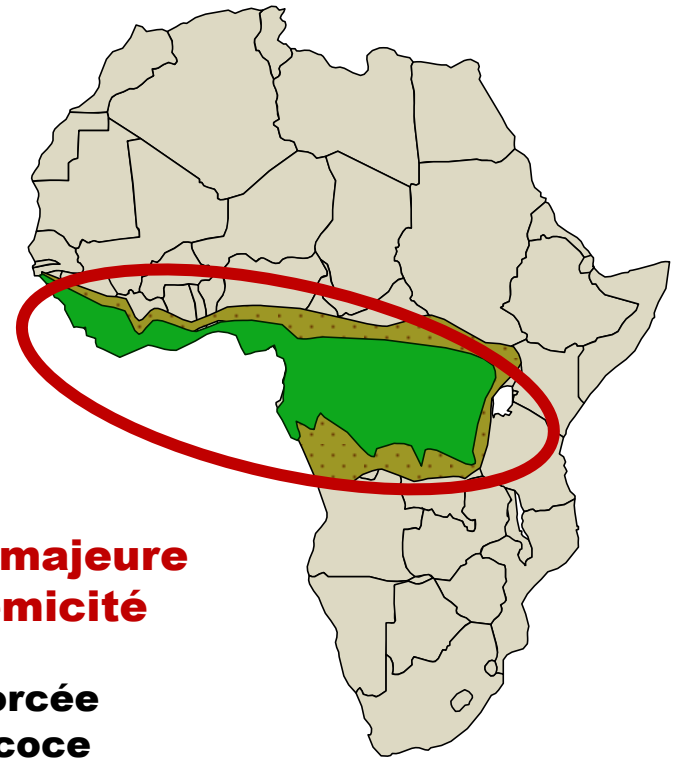
- **Cette épidémie est la plus importante épidémie d'Ebola à ce jour, le nombre de morts dépasse le nombre de morts des épidémies précédentes cumulées**

- **Le nombre de pays à risque a largement augmenté : toute l'Afrique équatoriale (22 millions de personnes)**



Le virus Ebola est désormais une menace majeure de santé publique, avec un risque d'endémicité

- **La surveillance épidémiologique doit être renforcée dans ces pays pour permettre une détection précoce des épidémies et leur contrôle**



Remerciements



Pierre Formenty
Eric Bertherat



Ministry of Health
Sakoba Keita
Lamine Koivogui



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT
FÜR TROPENMEDIZIN

Stephan Günther
Lisa Oestereich
Toni Rieger
Martin Gabriel
Dennis Tappe
Jonas Schmidt-Chanasit

Equipe Technique CNR

Alexandra Fizet
Anne Bocquin
Stephane Mely
Stephanie Mundweiler
EMLab



Michel Van Herp
Hilde de Clerck
Gemma Dominguez

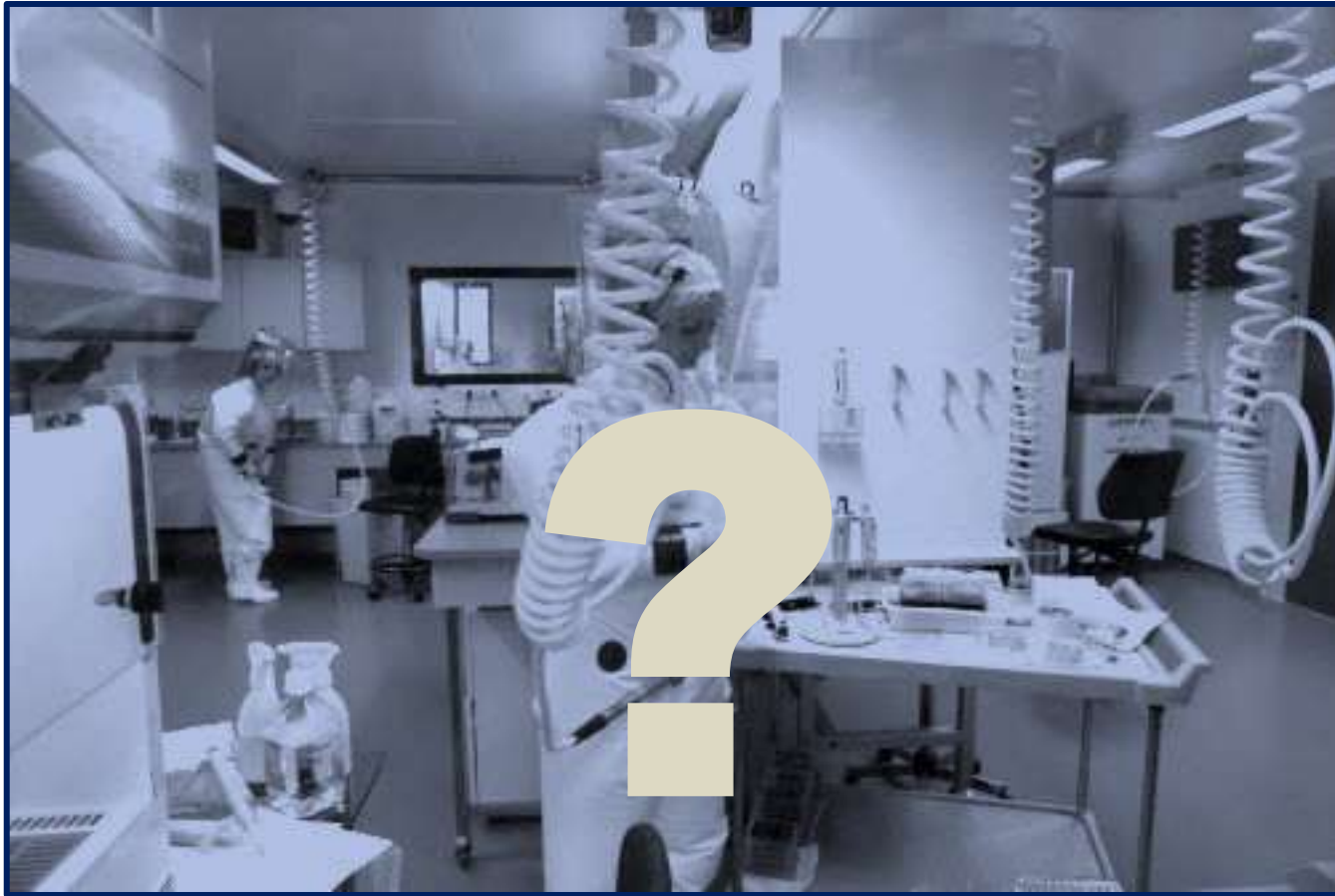


Département maladies
infectieuses
Harold Noel
Alexandra Mailles



Hervé Raoul
Caroline Carboneille





Merci pour votre attention